

WEST

 [Generate Collection](#) [Print](#)

L1: Entry 1 of 2

File: EPAB

Mar 18, 1993

PUB-NO: DE004130221A1  
DOCUMENT-IDENTIFIER: DE 4130221 A1  
TITLE: TITLE DATA NOT AVAILABLE

PUBN-DATE: March 18, 1993

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KUNZE, RUDOLF DR	DE
RANSBERGER, KARL	DE

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
MUCOS PHARMA GMBH	DE

APPL-NO: DE04130221

APPL-DATE: September 11, 1991

PRIORITY-DATA: DE04130221A (September 11, 1991)

INT-CL (IPC): A61K 37/547

EUR-CL (EPC): A61K038/48; A61K038/48

## ABSTRACT:

Diseases the origin of which involves proteins (A) contg. at least one CH2 domain are treated with a compsn. contg. at least one proteolytic enzyme (I). More specifically (I) is papain and/or trypsin, and (A) is a member of the immunoglobulin superfamily, esp. an immunoglobulin.

WEST

## End of Result Set

 [Generate Collection](#) [Print](#)

L1: Entry 2 of 2

File: DWPI

Mar 18, 1993

DERWENT-ACC-NO: 1993-094817

DERWENT-WEEK: 199735

COPYRIGHT 2003 DERWENT INFORMATION LTD

**TITLE:** Use of proteolytic enzymes e.g. papain or trypsin - for treatment of inflammatory conditions associated with proteins containing CH2 domains

**INVENTOR:** KUNZE, R; RANSBERGER, K

**PATENT-ASSIGNEE:** MUCOS PHARMA GMBH (MUCON)

**PRIORITY-DATA:** 1991DE-4130221 (September 11, 1991)

**PATENT-FAMILY:**

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 4130221 A1	March 18, 1993		000	A61K037/547
DE 4130221 C2	August 7, 1997		012	A61K038/48

**APPLICATION-DATA:**

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
DE 4130221A1	September 11, 1991	1991DE-4130221	
DE 4130221C2	September 11, 1991	1991DE-4130221	

**INT-CL (IPC):** A61K 37/547; A61K 38/48

**ABSTRACTED-PUB-NO:** DE 4130221A

**BASIC-ABSTRACT:**

Diseases the origin of which involves proteins (A) contg. at least one CH2 domain are treated with a compsn. contg. at least one proteolytic enzyme (I). More specifically (I) is papain and/or trypsin, and (A) is a member of the immunoglobulin superfamily, esp. an immunoglobulin.

**USE/ADVANTAGE** - The method is esp. used to treat complement-mediated inflammation. Treatment with (I) has a highly selective effect on the CH2 domain causing it.

**ABSTRACTED-PUB-NO:** DE 4130221A

**EQUIVALENT-ABSTRACTS:**

**DERWENT-CLASS:** B04 D16

**CPI-CODES:** B04-B02C3; B12-D07; D05-A02C;



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 41 30 221 A 1

⑯ Int. Cl. 5:  
A 61 K 37/547

DE 41 30 221 A 1

⑯ Aktenzeichen: P 41 30 221.4  
⑯ Anmeldetag: 11. 9. 91  
⑯ Offenlegungstag: 18. 3. 93

⑦ Anmelder:  
Mucos Pharma GmbH, 8192 Geretsried, DE

⑦ Erfinder:  
Kunze, Rudolf, Dr., 1000 Berlin, DE; Ransberger, Karl,  
8022 Grünwald, DE

⑦ Vertreter:  
Grünecker, A., Dipl.-Ing.; Kinkeldey, H., Dipl.-Ing.  
Dr.-Ing.; Stockmair, W., Dipl.-Ing. Dr.-Ing. Ae.E. Cal  
Tech; Schumann, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Jakob,  
P., Dipl.-Ing.; Bezold, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Meister, W., Dipl.-Ing.; Hilgers, H., Dipl.-Ing.;  
Meyer-Plath, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Ehbold, A.,  
Dipl.-Ing.; Schuster, T., Dipl.-Phys.; Goldbach, K.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Aufenanger, M., Dipl.-Ing.;  
Klitzsch, G., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000 München

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Verwendung von proteolytischen Enzymen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, an deren Entstehung Proteine mit einer C<sub>H</sub>2-Domäne beteiligt sind

⑤ Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem proteolytischen Enzym zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, an deren Entstehung mindestens ein Protein, enthaltend mindestens eine C<sub>H</sub>2-Domäne, beteiligt ist. Insbesondere eignen sich die proteolytischen Enzyme zur Modulation von Immunoglobulinen, so daß deren Bindungsfähigkeit für die Komplementkomponente C1q herabgesetzt wird. Diese Modulation von Immunoglobulinen erlaubt beispielsweise eine wirkungsvolle Behandlung von Entzündungsvorgängen, an denen Komplement beteiligt ist.

DE 41 30 221 A 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von mindestens einem proteolytischen Enzym zur Herstellung eines Medikaments zur Krankheit, an deren Entstehung mindestens ein Protein, enthaltend mindestens eine  $C_{H2}$ -Domäne, beteiligt ist.

Das Immunsystem ist eine biologische Funktionseinheit mit hochspezifischen Reaktionsabläufen sowohl auf humoraler wie auf zellulärer Ebene. Störungen in diesem komplexen System sind an der Entstehung zahlreicher Krankheiten ursächlich beteiligt. So führen Defekte in der Entwicklung des Immunsystems zu sogenannten Immundefektkrankheiten, die durch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Tumoren gekennzeichnet sind, wie beispielsweise der Agammaglobulinämie. Übersteigerte Reaktionsbereitschaft kann allergische Reaktionen oder Autoimmunkrankheiten auslösen, und eine gestörte immunologische Überwachungsfunktion des Organismus kann die Tumorentstehung und die Ausbreitung von pathogenen Mikroorganismen im Körper begünstigen.

Antikörper stellen für die humorale Antwort wesentliche Moleküle dar. Die den Antikörper bildenden schweren und leichten Proteinketten sind jeweils in verschiedene funktionelle Domänen unterteilt. So ist die variable Domäne der schweren Kette  $V_H$  an der Bindung des Antigens beteiligt, und die nachfolgenden Domänen  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  und  $C_{H3}$  sind für die sogenannten Effektorfunktionen eines Antikörpers, wie beispielsweise die Bindung von Komplementproteinen, verantwortlich. Insbesondere die  $C_{H2}$ -Domäne ist am initialen Schritt der Komplementaktivierung beteiligt.

Das Vorhandensein einer  $C_{H2}$ -Domäne ist jedoch nicht auf Immunglobuline beschränkt, sondern die  $C_{H2}$ -Struktur ist beispielsweise auch in T-Zell-Rezeptorproteinen, Zelladhäsionsmolekülen und den im Haupthistokompatibilitätskomplex codierten Proteinen der Klasse I und II sehr ähnlich vorhanden. Zahlreiche Proteine mit einer zu der Domänenstruktur der Immunglobuline ähnlichen Struktur werden zu den Proteinen der sogenannten Immunglobulinsuperfamilie zusammengefaßt. Eine Übersicht über Proteine, enthaltend eine  $C_{H2}$ -Struktur, ist gegeben in A. F. Williams and A. N. Barclay, "The Immunoglobulin Superfamily-Domains for Cell Surface Recognition", Ann. Rev. Immunol., 1988, 6, 381 – 405.

Im folgenden wird unter dem Begriff  $C_{H2}$ -Struktur bzw.  $C_{H2}$ -Domäne der Bereich eines Proteinmoleküls verstanden, der eine ähnliche Struktur wie die  $C_{H2}$ -Domäne von IgG aufweist. In der Literatur wird für eine solche Struktur auch der Begriff C2-Domäne oder C2-Set verwendet.

Wie oben für die Immunglobuline erläutert, besitzt die  $C_{H2}$ -Struktur auch in den weiteren Mitgliedern der Immunglobulinsuperfamilie häufig eine Effektorfunktion, die an der Entstehung verschiedenster Krankheitsbilder beteiligt sein kann. Eine Auflistung  $C_{H2}$ -Struktur assoziierter Krankheitsbilder zeigt die Tabelle 1. In dieser Tabelle sind Krankheitsbilder aufgeführt, an deren Entstehung verschiedene Proteine enthaltend mindestens eine  $C_{H2}$ -Struktur beteiligt sind.

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Vorkommen von C<sub>H</sub>2-assozierten Proteinstrukturen bei verschiedenen Krankheitsbildern

Krankheitsbild	C <sub>H</sub> 2-Struktur	C <sub>H</sub> 2-Form	5
<b>Entzündungen</b>			
Ödeme	in Endothelzellrezeptoren		
Vaskulitis (Ref. 1, 2, 3, 4, 5)	ICAM-1 (CD54) ICAM-2 VCAM PECAM (CD31)	Pentamer Dimer Septamer Hexamer	10
<b>Autoimmunerkrankungen</b>			
Rheumatismus Lupus Erythematodes multiple Sklerose (Ref. 7, 9)	Ig in Immunkomplexen und gewebsgebundenen Autoantikörpern, auf aktivierten Lymphozyten/Monozyten (CD25)	mindestens 4 Polymer	15
<b>Immunkomplexerkrankungen</b>			
Glomerulonephritis (Ref. 8)	als Immunglobulin in Immunkomplexen	Polymer	20
<b>Tumorerkrankungen</b>			
Verschiedene Karzinome (Ref. 12)	Bestandteil des karzinoembryonalen Antigens (CEA)	Hexamer	
<b>Viruserkrankungen</b>			25
Varizella Zoster (Ref. 10, 11)	als Immunkomplex, als Immunglobulin auf virusproduzierenden Zellen	mindestens 4 Polymer	
HIV (Ref. 12, 13)	im Ig des Immunkomplex, im CD4-Rezept.	mindestens 4 Polymer, im CD4-Monomer	30

## Referenzen 1—13:

- 1) G. S. Hahn, Three-Dimensional Structural Analysis of Human Immunoglobulin, G: Localization of Fc Active Sites, in: Cellular and Humoral Defense against Disease, 6th ann. Meet. Long Beach, Clin. Physiol Biochem., S. Karger AG, Basel (1983), S. 117—144. 35
- 2) T. A. Springer; Adhesion receptors of the immune system, Nature 346 (1990), S. 425—434.
- 3) D. E. Staunton; S. D. Marlin und C. Stratowa et al.; Primary Structure of ICAM-1 Demonstrates Interaction between Members of the Immunoglobulin and Integrin Supergene Families, Cell 52 (1988), S. 925—933.
- 4) A. F. Williams und A. N. Barclay; The Immunoglobulin Superfamily-Domains for Cell Surface Recognition, Ann. Rev. Immunol. 6 (1988), S. 381—405. 40
- 5) D. L. Simmons; C. Walter; C. Power und R. Pigott; Molecular Cloning of CD31, A Putative Intercellular Adhesion Molecule Closely Related to Carcinoembryonic Antigen, J. Exp. Med. 171 (1990), S. 2147—2152.
- 6) D. P. Stites und A. I. Terr, Cardiac and Vascular Diseases, in: Basic and Clinical Immunology, 7. Auflage, Kap. 39, Appleton & Lange, East Norwalk (1991), S. 492—505.
- 7) D. P. Stites und A. I. Terr, Rheumatic Diseases, in: Basic and Clinical Immunology, 7. Auflage, Kap. 36, Appleton & Lange, East Norwalk (1991), S. 438—463. 45
- 8) D. P. Stites und A. I. Terr, Renal Diseases, in: Basic and Clinical Immunology, 7. Auflage, Kap. 41, Appleton & Lange, East Norwalk (1991), S. 526—538.
- 9) D. P. Stites und A. I. Terr, Neurologic Diseases, in: Basic and Clinical Immunology, 7. Auflage, Kap. 43, Appleton & Lange, East Norwalk (1991), S. 552—563.
- 10) M. H. Wansbrough-Jones et al.; Complement activation and spleen function in erythema multiforme associated with Herpes simplex virus reactivation, J. Clin. Lab. Immunol. (1986), Nr. 21, S. 83—85. 50
- 11) C. Y. Lin et al.; Nephrotic syndrome associated with Varicella infection, Pediatrics 75 (1985), Nr. 6, S. 1127 ff.
- 12) H. Greiling und A. M. Gressner, Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart (1989), S. 1017.
- 13) P. J. Späth et al.; Complement levels and circulating immune complexes in a controlled, longitudinal, multicentre study on effects of intravenous immunoglobulin in adults with AIDS-related complex/Walter-Reed 5, Vox Sang (1990), Nr. 59, S. 51—58. 55

In Tabelle 2 sind die immunologischen Reaktionspartner für eine C<sub>H</sub>2-Struktur aus verschiedenen Proteinen sowie die durch die Interaktion der C<sub>H</sub>2-Struktur mit dem immunologischen Reaktionspartner hervorruftbaren pathoimmunologische bzw. physiologische Folgereaktionen aufgelistet. 60

Tabelle 2

Immunologische Reaktionspartner von CH<sub>2</sub>-haltigen Strukturen

5	CH <sub>2</sub> stammt von	immunologische Reaktionspartner	pathoimmunologische/physiologische Folgen
10	antigenfixiertem Immunglobulin G, M (Immunkomplex)	C1q der Komplementproteine	"klassische" Entzündungsreaktionen, Komplementaktivierung
15	Auto-Antigen-fixiertes Immunglobulin, z. B. DNA	C1q der Komplementproteine	Entzündungsreaktionen, Immunkomplexablagerungen, Komplementaktivierung
20	gewebsgebundene Autoantikörper, z. B. Acetylcholinrezeptor (G, M, autoreaktive Antikörper)	C1q der Komplementproteine	Entzündungsreaktionen Komplementaktivierung
25	Immunglobulin G	Rheumafaktoren G, M, A	Entzündungsreaktionen, systemisch und lokal
30	Adhäsionsrezeptor ICAM-1 "Inter Cellular Adhesion Molecule"	CD11a, CD11b, CD11c, CD18-positive Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten	Anlagerung der Immunozyten an den Rezeptor, Entzündungen, systemisch und lokal, Endothelläsionen
35	Endothelzellrezeptor ICAM-2 "Inter Cellular Adhesion Molecule"	CD11a, CD18-positive Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten	Anlagerung der Immunozyten an den Rezeptor, Entzündungen, systemisch und lokal, Endothelläsionen
40	Endothelzellrezeptor VCAM "Vascular Cell Adhesion Molecule"	CD49d, CD29-positive Lymphozyten, Monozyten	Anlagerung der Immunozyten an den Rezeptor, Entzündungen, systemisch und lokal, Endothelläsionen
45	Endothelzellrezeptor PECAM "Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule"	Thrombozyten, CD31-positive Zellen, mit sich selbst!?	Entzündungen, systemisch und lokal, Thrombozytopenie?
50	CEA + der Tumorzellen (verschiedene Karzinome)	Tumorzellen selbst	CEA realisiert wahrscheinlich den intensiven Zellkontakt, den Tumorzellen für das Wachstum brauchen

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Medikament bereitzustellen, mit dem eine Krankheit, an deren Entstehung mindestens ein Protein, enthaltend mindestens eine CH<sub>2</sub>-Domäne, beteiligt ist, wirksam behandelt werden kann.

45 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Medikament, zu dessen Herstellung mindestens ein proteolytisches Enzym verwendet wird.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß proteolytische Enzyme äußerst selektiv die CH<sub>2</sub>-Struktur in Proteinen modulieren, so daß die CH<sub>2</sub>-Struktur ihre Effektorfunktion verliert, die übrigen humoralen bzw. zellulären Funktionen jedoch erhalten bleiben.

50 Erfindungsgemäß besonders geeignete proteolytische Enzyme sind Trypsin, Papain,  $\alpha$ -Chymotrypsin und Pankreatin. Ganz besonders geeignet sind Papain und Trypsin, wobei eine Kombination von Papain und Trypsin sich als besonders wirkungsvoll erweist.

Papain ist ein proteolytisches Enzym, das aus dem Milchsaft der unreifen, fleischigen Früchte des Melonenbaumes *Carica papaya* nach üblichen Methoden herstellbar ist.

55 Trypsin und  $\alpha$ -Chymotrypsin sind proteolytische Enzyme, die aus Pankreas nach üblichen Methoden herstellbar sind.

Pankreatin wird aus Schweine- oder Rinderpankreas gewonnen.

Die proteolytischen Enzyme sind besonders geeignet zur Behandlung einer Krankheit, an deren Entstehung mindestens ein Protein, das zu der Immunglobulinsuperfamilie gehört, beteiligt ist, und insbesondere, wenn ein 60 Immunglobulin beteiligt ist.

Die durch das bzw. die proteolytischen Enzyme modulierten Immunglobuline zeichnen sich dadurch aus, daß deren Bindungsfähigkeit für die Komplementkomponente C1q erniedrigt ist. Dies gilt für natürliche C1q-bindende Immunglobuline (Subklassen IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgM und teilweise IgA).

65 Die geänderte C1q-Bindungsfähigkeit wird vermutlich durch eine Konformationsänderung der CH<sub>2</sub>-Domäne aufgrund der Enzymeinwirkung verursacht. Dabei kann die Konformationsänderung entweder durch eine enzymatisch verursachte Änderung unmittelbar in der CH<sub>2</sub>-Domäne hervorgerufen werden, oder die proteolytischen Enzyme bewirken eine Strukturänderung in den der CH<sub>2</sub>-Domäne benachbarten Bereichen, und diese Änderungen beeinflussen die Konformation der CH<sub>2</sub>-Domäne.

Für die Herstellung eines Medikaments sind die folgenden Enzymmengen pro Tablette besonders geeignet:  
 Trypsin ist vorzugsweise in einer Menge von 10 bis 30 mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 24 mg, zu verwenden. Für  $\alpha$ -Chymotrypsin werden vorzugsweise 1 bis 10 mg, insbesondere 1 mg, verwendet. Für Papain sind 40 bis 100 mg besonders geeignet, 60 mg sind ganz besonders geeignet. Für Pankreatin sind 50 bis 200 mg bevorzugt geeignet, wobei 100 mg ganz besonders geeignet sind. Vorzugsweise werden dem Medikament die üblichen Hilfs- und Trägerstoffe zugesetzt. Gegebenenfalls kann das Medikament noch zusätzliche proteolytische Enzyme enthalten.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

An eine Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen und erhöhter Adsorption (erhältlich von der Firma Nunc) als Festphase wurde das F(ab')<sub>2</sub>-Fragment von humanem Immunglobulin G adsorptiv gebunden. Um eine adsorptive Bindung weiterer Moleküle an die Festphase zu verhindern, wurde die aktive Plastikoberfläche mit einer 0,1% Rinderserumalbumin-Lösung anschließend überschichtet.

An das an die Festphase fixierte humane F(ab')<sub>2</sub>-Fragment, das als Antigen fungiert, wurde dann ein Kaninchenantikörper der Klasse G gegen Human-IgG F(ab')<sub>2</sub> gebunden, die dann zusammen einen Immunkomplex darstellen. Dieser Immunkomplex wurde den verschiedenen Lösungen mit proteolytischem Enzym, die unterschiedliche Konzentrationen an Enzym enthielten, verschieden lang andauernden Perioden ausgesetzt.

Die Änderung der C1q-Bindungsfähigkeit des Immunkomplexes durch die Enzymeinwirkung wurde über die quantitative Bestimmung von gebundenem, humanem C1q ermittelt. Die Detektion des gebundenen C1q erfolgte mit einem anti-Human-C1q-Antikörper der Klasse G aus Schaf, wobei der Schafantikörper an alkalische Phosphatase gekoppelt war, deren Umsatz von p-Nitrophenylphosphat bei 405 nm photometrisch bestimmt wurde. Die Quantifizierung der immunkomplexgebundenen C1q-Menge erfolgte über eine mitgeführte Eichkurve. In den Fig. 1 bis 4 sind einige Ergebnisse der durchgeführten Versuchsreihen graphisch dargestellt.

Fig. 1 zeigt ein mit Papain erhaltenes Ergebnis, bei dem der Immunkomplex 30 min lang bei 37°C und verschiedenen Enzymkonzentrationen inkubiert wurde. Die Referenzkonzentration des C1q betrug 2000 ng/ml. Pro Meßwert wurden vier Parallelversuche durchgeführt. Die Mittelwerte der bestimmten C1q-Konzentration sind als rautenförmige Symbole mit der dazugehörigen Standardabweichung eingezeichnet. Bei Symbolen ohne Fehlerbalken war die Standardabweichung nicht mehr graphisch darstellbar.

In Fig. 2 sind die für Enzymmengen zwischen 10 und 100 ng/ml erhaltenen Werte reziprok zu der Darstellung in Fig. 1 aufgetragen. Auf dieser Darstellung lässt sich die Papainkonzentration ermitteln, die zur Halbierung der C1q-Bindungsfähigkeit führt (Halbeffektkonzentration).

In Fig. 3 und 4 sind die mit Trypsin erhaltenen Ergebnisse in analoger Weise zu Fig. 1 und 2 dargestellt. Die Inkubationszeit mit Trypsin betrug 120 min bei 37°C. Jeder Meßwert stellt das Ergebnis von 4 parallelen Versuchen dar.

Tabelle 3 enthält eine Zusammenstellung der Enzymkonzentrationen, die zur Halbierung der C1q-Bindungsfähigkeit in den oben beschriebenen Versuchen benötigt wurden.

Tabelle 3

Enzym	50% Reduktion der C1q-Bindung bei ng/ml	Vertrauensbereich	Enzymeinwirkzeit	
Papain	62,5 (50–100)	> 99%	30 min	40
Trypsin	23 (20–27)	> 95%	120 min	45

Die gefundenen Minimal- bzw. Maximalwerte sind in Klammern angegeben.

Als Kontrollversuche dafür, daß der durch Trypsin bzw. Papain hervorgerufene Effekt auf die Bindungsfähigkeit von Immunkomplexen für C1q nicht auf einen unspezifischen proteolytischen Abbau von Proteinen des Inkubationsansatzes zurückzuführen ist, wurden Versuche durchgeführt, bei denen die Zugabe der proteolytischen Enzyme zu dem Inkubationsansatz erst nach erfolgter Bindung von C1q an den Immunkomplex erfolgte. Bei diesen Inkubationsansätzen wurden keine Änderungen in der Menge des an den Immunkomplex gebundenen C1q mit Enzymmengen der Halbwertskonzentration und gleicher Inkubationsdauer beobachtet. Dieses Ergebnis lässt eindeutig den Schluß zu, daß die verwendeten proteolytischen Enzyme selektiv die Bindungsdomäne für C1q, d. h. die C<sub>H</sub>2-Domäne modulieren, und zwar derart, daß deren C1q-Bindungsfähigkeit herabgesetzt wird. Somit eignen sich die proteolytischen Enzyme insbesondere zur Behandlung von mit Komplement vermittelten Entzündungsreaktionen.

Die Modulierung der C<sub>H</sub>2-Struktur durch proteolytische Enzyme konnte auch für die membranständigen Proteine CD4 auf T-Lymphozyten bzw. Monozyten und CD54 auf Monozyten beobachtet werden. In den Fällen der CD4 und CD54-Moleküle führt die Einwirkung von Trypsin zur Reduktion der Rezeptorepitopdichte auf den Zellen. Einen ähnlichen Effekt übt Trypsin auf das Rezeptorprotein CD31 von B-Zellen aus.

Die oben erläuterte erfundungsgemäße Verwendung von proteolytischen Enzymen erlaubt somit, ein weites Spektrum verschiedenster Krankheiten, an deren Entstehung mindestens ein Protein mit einer C<sub>H</sub>2-Domäne beteiligt ist, wie beispielsweise Komplement vermittelte Entzündungsreaktionen, wirkungsvoll zu therapieren.

## Patentansprüche

1. Verwendung von mindestens einem proteolytischen Enzym zur Herstellung eines Medikaments zur

Behandlung einer Krankheit, an deren Entstehung mindestens ein Protein, enthaltend mindestens eine C<sub>h</sub>2-Domäne, beteiligt ist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als proteolytisches Enzym Papain und/oder Trypsin verwendet wird.

5 3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als proteolytisches Enzym Trypsin verwendet wird.

4. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als proteolytisches Enzym Papain verwendet wird.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein Protein der Immunglobulinsuperfamilie an der Entstehung der Krankheit beteiligt ist.

10 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Immunglobulin an der Entstehung der Krankheit beteiligt ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Komplement vermittelte Entzündungen behandelt werden.

15

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

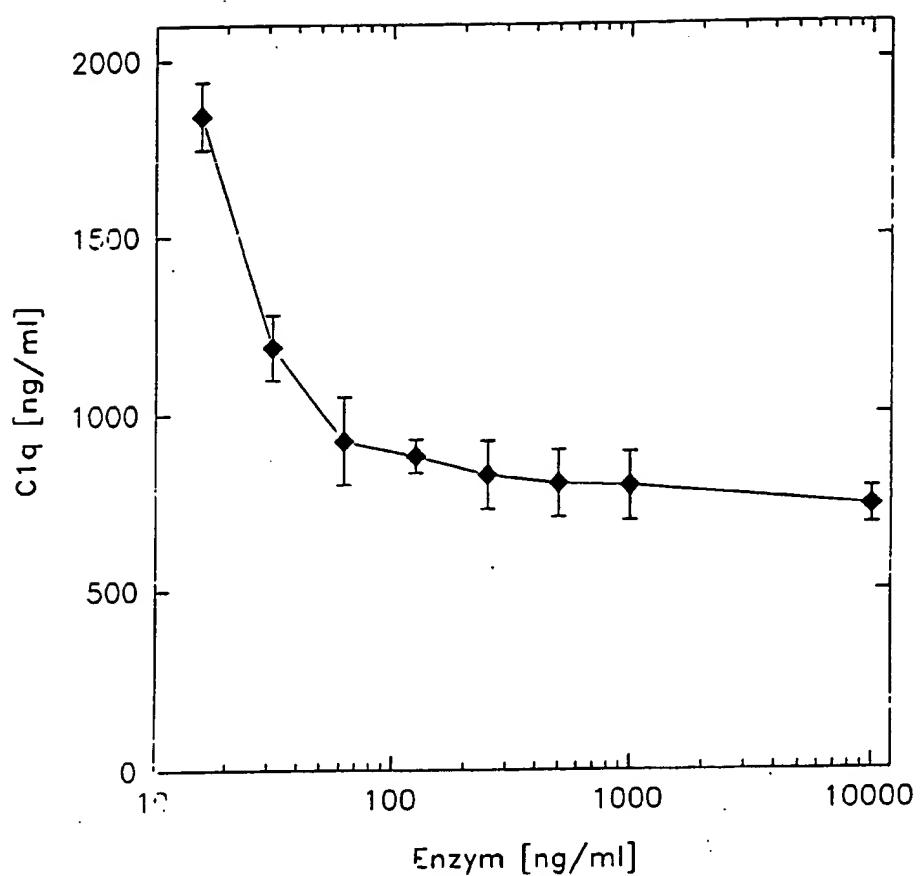


FIG. 2

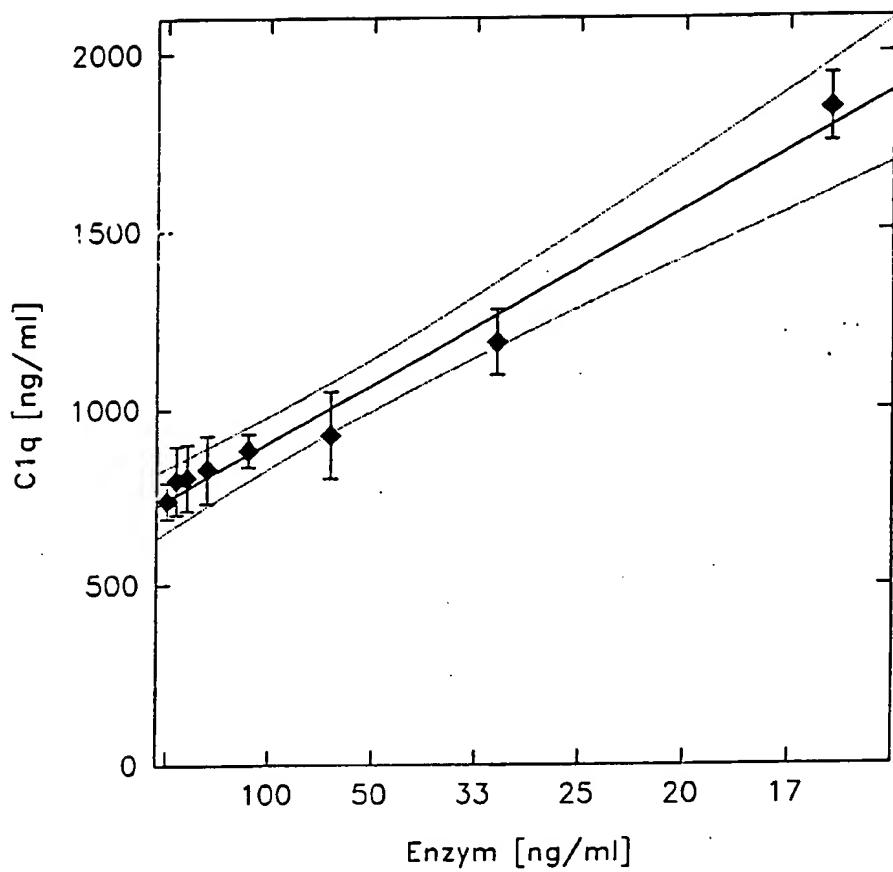


FIG. 3

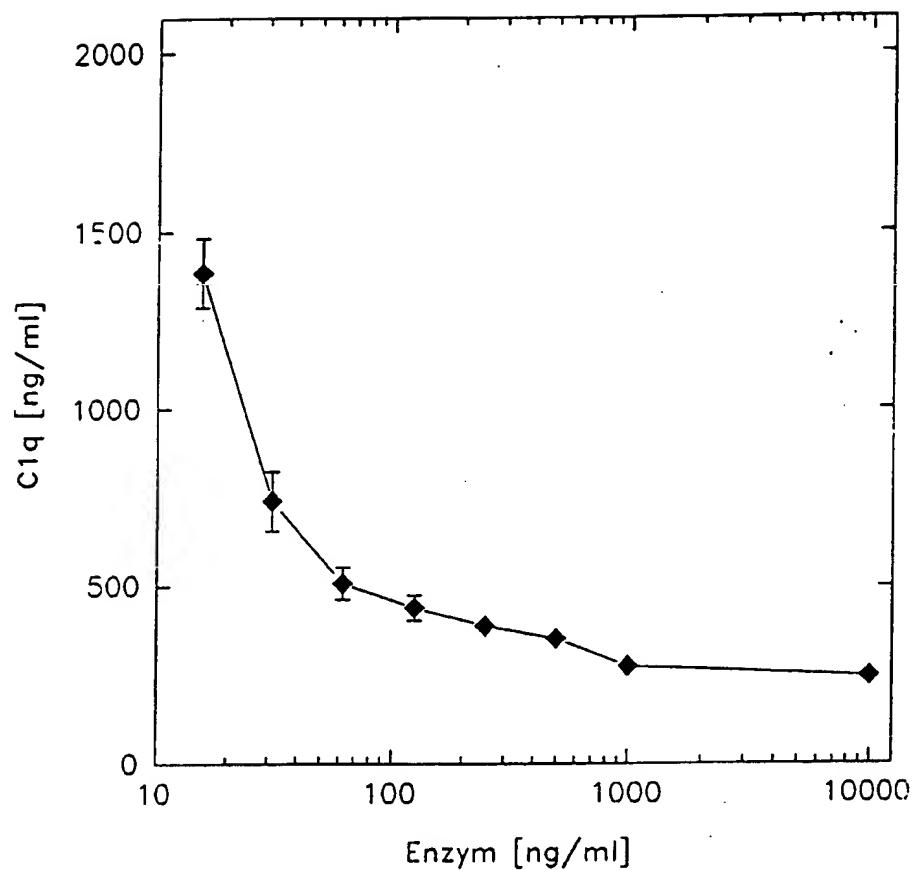


FIG. 4

